

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ALAN LEITE MOREIRA

**USO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO
DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

JOÃO PESSOA - PB

2013

ALAN LEITE MOREIRA

**USO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO
DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Farmácia, do
Departamento de Ciências Farmacêuticas,
do Centro de Ciências da Saúde, da
Universidade de Federal da Paraíba,
como parte dos requisitos para obtenção
do título de BACHAREL em FARMÁCIA.

Orientadora:

Profa Dra Maria Ladjane Sodré de Melo

JOÃO PESSOA - PB

2013

ALAN LEITE MOREIRA

**USO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO
DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Departamento de Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade de Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de BACHAREL em FARMÁCIA.

Aprovado em: ____/____/____

Profa. Dra. Maria Ladjane Sodré de Melo
Orientadora

Profa Dra Celidarque da Silva Dias
Examinadora

Farmacêutica Tatyanna Kelvia Gomes de Sousa
Examinadora

*À minha mãe, Francisca Pires Leite, que,
com muito amor e dedicação, não mediu
esforços para que eu chegasse até esta
etapa de minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Nada é mais prazeroso do que realizar um sonho. Por isso, agradeço:

A Deus, por dar-me saúde e força para a realização de mais uma etapa em minha vida. E por permitir que eu conhecesse pessoas maravilhosas durante essa caminhada.

À Profa. Dra. Maria Ladjane Sodré de Melo, por ter aceitado, carinhosamente, ser a orientadora deste trabalho. Como minha tutora do curso, obrigado por todos os incentivos e dedicação. Desde o momento que a conheci, no projeto de extensão da Farmácia Escola, passei a admirá-la, e a partir daí se tornou um modelo para mim.

À Profa. Dra. Celidarque da Silva Dias, à Farmacêutica Socorro de Fátima Matos de Carvalho e à Farmacêutica Tatyanna Kelvia Gomes de Sousa por participarem dessa importante etapa da minha formação e pelas contribuições a este trabalho.

A todos os Professores que fazem parte do Curso de Graduação em Farmácia, por serem exemplos de professores que engrandecem o curso e por terem me marcado de uma maneira especial. Serão para sempre lembrados.

Aos meus amigos, verdadeiros irmãos, àqueles a quem recorri para fugir da rotina cansativa dos estudos e que estiveram presentes, encorajando-me em todos os momentos.

A todos os amigos e colegas da turma “FarMassa”, Farmácia 2012.2, àqueles que construíram esse sonho comigo. Passamos mais tempo na faculdade do que em casa, foram tantas alegrias, tantas preocupações, tantas dúvidas, tantos trabalhos, tantas provas, quanto estudo! Ao longo dessa jornada nos tornamos adultos, crescemos juntos, e aprendemos que só uma coisa torna o sonho impossível: o medo de fracassar; e que ninguém pode prever do que somos capazes, nem nós mesmos, até tentarmos.

A minha família, por estar sempre ao meu lado. O meu obrigado é pequeno diante da grandeza do que minha mãe (Francisca Pires Leite), meu pai (Rosalvo Fernandes Moreira), minha avó (Maria Pires Leite), minha irmã (Ana Paula Leite Moreira) e meu irmão (Alex Leite Moreira) fizeram por mim, tantos sacrifícios para que não faltasse nada em minha jornada. A alegria é evidente por ter realizado esse sonho, um sonho conjunto, meu e deles, e isso nos enche de orgulho. Tenho a certeza de que dei o primeiro passo para retribuir todo o amor e dedicação dessa família.

A minha Flávia Maiele, namorada e companheira de todos os momentos bons e ruins, que sempre me deu força e torcida por minha felicidade.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram na realização deste trabalho. Amo todos vocês.

Muito obrigado!

Alan Leite Moreira

Não sabendo que era impossível, ele foi lá e fez.

Mark Twain

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morte tanto nos países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Muitos esforços têm sido feitos visando à prevenção dessas doenças, e o uso do ácido acetilsalicílico (AAS) é uma dessas medidas. O presente trabalho visa compilar informações atualizadas sobre a adoção da terapia farmacológica do AAS na perspectiva da prevenção primária e/ou secundária das DCVs. As fontes utilizadas para o desenvolvimento do trabalho foram de origem científica nas áreas da Cardiologia e da Farmacologia, publicadas nos últimos 13 anos. Estudos mostram que o AAS exerce benefícios, em baixas doses, na prevenção primária, e que os benefícios superam os riscos na prevenção secundária, reduzindo a morbimortalidade cardiovascular, podendo também ser empregado na prevenção secundária de acidente vascular encefálico e episódio isquêmico transitório. O AAS tem sido considerado, por muitos anos, um antiagregante plaquetário padrão da prevenção secundária de doenças vasculares, pois, sua eficácia independe de sexo, idade ou da presença de doenças associadas como, diabetes ou hipertensão. Com o passar do tempo, outros antiagregantes começaram a ser escolhidos como substituto do AAS ou adjuntos em determinados casos clínicos, porém, ainda assim, estudos demonstram que o AAS é o mais eficaz na redução de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular, assim como, angina recorrente, progressão para angina grave, enfarte do miocárdio recorrente e AVC, podendo também ser utilizado associado a outros antiagregantes com a finalidade de melhorar sua ação farmacológica e diminuir seus efeitos adversos. É notório e inquestionável os benefícios que o AAS, utilizado na terapia farmacológica com finalidade preventiva, pode trazer para os que sofrem com as DCVs.

Palavras-chave: aspirina; doenças cardiovasculares; prevenção & controle.

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death both in developed and developing countries. Many efforts have been made towards the prevention of these diseases and the use of acetylsalicylic acid (ASA) is one such measure. The present work aims to compile updated information on the adoption of pharmacological therapy of aspirin in primary prevention standpoint and / or secondary CVD. The sources used for the development of the work of scientific origin in the areas of Cardiology and Pharmacology, published in the last 13 years. Studies show that aspirin has benefits, at low doses, in primary prevention, and that the benefits outweigh the risks in secondary prevention, reducing cardiovascular morbidity and mortality, and can also be used in secondary prevention of stroke and transient ischemic attack. Aspirin has been considered for many years as the standard antiplatelet secondary prevention of vascular diseases, therefore, their effectiveness is independent of sex or age associated diseases such as diabetes or hypertension. Over time, other antiplatelet agents began to be chosen as a substitute for aspirin or clinical assistants in some cases, but even so, studies have shown that aspirin is the most effective in reducing cardiovascular events and cardiovascular mortality, as well as angina applicant, progression to severe angina, recurrent myocardial infarction and stroke, and can also be used in combination with other antiplatelet agents in order to improve its pharmacological action and reduce their adverse effects. It is clear and unquestionable benefits that the AAS, used in pharmacological therapy with preventive purpose, can bring to those who suffer from CVD.

Keywords: aspirin; cardiovascular diseases; prevention & control.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução da população mundial e das DCVs.....	22
Figura 2 – Taxas de mortalidade (por 100 mil habitantes) pelas principais doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) – Brasil, para todas as idades, de 1991 a 2010	23
Figura 3 - Taxa de mortalidade padronizada por doenças cardiovasculares na Paraíba, na região Nordeste e no Brasil, 1996 a 2009.....	24
Figura 4 - Modelo teórico conceitual para o uso do AAS na prevenção das DCVs	26
Figura 5 - Fórmulas moleculares	27
Figura 6 - Mecanismo de ação do AAS	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fatores que influenciam no aparecimento de eventos cardiovasculares	21
---	----

Tabela 2 - Doses do AAS em diversas indicações clínicas.....	35
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
AINE	Anti-inflamatório não-esteroidal
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
COX	Ciclo-oxigenase
DCNT	Doenças Crônicas Não-transmissíveis
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TGI	Trato Gastrointestinal
UFPB	Universidade Federal da Paraíba

Obs.: as abreviaturas e símbolos utilizados neste trabalho e que não constam nesta relação, encontram-se descritas no texto ou são convenções adotadas universalmente.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS.....	16
3 METODOLOGIA	18
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	20
4.1 Doenças Cardiovasculares.....	20
4.1.1 Fatores de risco.....	20
4.1.2 Epidemiologia.....	21
4.1.3 Diagnóstico.....	24
4.1.4 Prevenção	25
4.2 Ácido acetilsalicílico	26
4.2.1 Histórico	26
4.2.2 Farmacocinética	27
4.2.3 Farmacodinâmica	28
4.3 Usos do Ácido Acetilsalicílico nas Doenças Cardiovasculares	29
4.3.1 Prevenção primária	31
4.3.2 Prevenção secundária	32
4.3.3 Prevenção primária e secundária no Brasil	32
4.3.4 Indicações clínicas e doses	33
5 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS.....	41

Introdução

1 INTRODUÇÃO

As transformações econômicas, políticas, sociais e culturais produzidas pelas sociedades humanas ao longo do tempo modificam as maneiras como sujeitos e coletividades organizam suas vidas e elegem determinados modos de viver. Tais mudanças facilitam ou dificultam o acesso das populações às condições de vida mais favoráveis à saúde e, portanto, repercutem diretamente na alteração dos padrões de adoecimento (BRASIL, 2008).

Consideradas como epidemia na atualidade, as doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) constituem sérios problemas de saúde pública, tanto nos países ricos quanto nos de média e baixa renda. Não obstante, é certo que estes últimos sofrem de forma tanto mais acentuada quanto menor suas possibilidades de garantir políticas públicas que alterem positivamente os determinantes sociais de saúde (OMS, 2005).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como doenças crônicas as doenças cardiovasculares (cerebrovasculares, isquêmicas), as neoplasias, as doenças respiratórias crônicas e diabetes mellitus. A OMS também inclui nesse rol aquelas doenças que contribuem para o sofrimento dos indivíduos, das famílias e da sociedade, tais como as desordens mentais e neurológicas, as doenças bucais, ósseas e articulares, as desordens genéticas e as patologias oculares e auditivas.

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morte tanto nos países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Muitos esforços têm sido feitos visando à prevenção dessas doenças, e o uso do ácido acetilsalicílico (AAS) é uma dessas medidas (VIANNA, 2010).

O AAS é um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE), apresentando ação anti-inflamatória, antipirética, analgésica e antiagregante plaquetária. Este último efeito, objeto de estudo desse trabalho, deve-se ao fato do AAS atuar inativando irreversivelmente as ciclo-oxigenases, o que reduz a síntese de um importante agregante plaquetário, o tromboxano A₂ (TXA₂), sendo, dessa forma, indicada nos distúrbios cardiovasculares (RANG et al., 2007).

Objetivos

2 OBJETIVOS

Compilar informações atualizadas sobre a adoção da terapia farmacológica do ácido acetilsalicílico nas prevenções primárias e secundárias das doenças cardiovasculares.

Metodologia

3 METODOLOGIA

As fontes utilizadas para o desenvolvimento do trabalho foram de origem científica nas áreas da Cardiologia e da Farmacologia. As informações foram retiradas de artigos científicos publicados nos últimos 13 anos, disponíveis na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), do Ministério da Saúde (MS), pesquisados nos bancos de dados LILACS e MEDLINE, além de capítulos de livros e publicações do MS.

Os descritores utilizados para a busca dos artigos foram: aspirina, doenças cardiovasculares, prevenção & controle.

A pesquisa na BVS resultou em publicações que, quando apresentavam relação direta com o objeto de estudo desta pesquisa, foram lidos na íntegra e resumidos de acordo com os objetivos propostos na pesquisa, sistematizando-os de acordo com a literatura vigente.

Resultados e Discussões

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV), de um modo geral, são todas as doenças que afetam o coração e o sistema sanguíneo (artérias, veias e vasos capilares), tais como o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e o Acidente Vascular Cerebral (AVC). Sua principal característica é a aterosclerose que vem se tornando forte epidemia, atingindo pacientes de várias idades começando muitas vezes na infância, determinando assim um amplo impacto médico-social e econômico (BRANDÃO et al., 2004).

A aterosclerose é o acúmulo de gorduras na parede dos vasos sanguíneos, o que impede a passagem do sangue. O corpo humano precisa de oxigênio para funcionar, isso acontece com a saída do sangue com oxigênio do coração para atingir todos os órgãos do corpo por meio das artérias; em seguida, o sangue volta ao coração para se reabastecer com oxigênio e repetir todo o procedimento. Quando ocorre o fechamento das artérias ocasionadas pelo acúmulo de placas de gorduras, causa infarto na região que não recebeu oxigênio, ou seja, basta simplesmente o não recebimento de oxigênio para que a região entre em colapso (BRASIL, 2010a).

As DCVs são consideradas graves e de difícil recuperação, o que leva a pessoa a uma diminuição da qualidade de vida e sobrevida. As DCVs podem ser prevenidas, através do controle dos fatores de risco ou uso de medicamentos, porém, em nosso país é mais valorizado o diagnóstico a partir de tecnologias e pouco é feito em relação à prevenção (CARVALHO, 1988).

4.1.1 Fatores de risco

De acordo com CARVALHO (1988), as DCVs podem ser provocadas por vários fatores de risco (tabela 1), sendo eles alteráveis (hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo, obesidade, estresse emocional e

sedentarismo) ou não-controláveis (idade, sexo, raça e histórico de doença coronária familiar).

Tabela 1 - Fatores que influenciam no aparecimento de eventos cardiovasculares

Tabagismo	Relacionado à cerca de 50% de óbitos por DCV, das quais, risco de acidente vascular cerebral, aparecimento da angina de peito, enfarte do miocárdio e da doença arterial periférica e aterosclerose.
Obesidade	Contribui para o desenvolvimento de DCV, pois, se tem acúmulo de gorduras o que se dá muitas vezes pela falta de atividades físicas podendo desencadear o aparecimento de diabetes, hipertensão arterial e dislipidemias.
Sedentarismo	É considerado fator de risco por potencializar outros fatores susceptíveis a provocarem DCV, como por exemplo, a hipertensão arterial, a obesidade, a diabetes e a hipercolesterolemia.
Colesterol	Essencial para o organismo, porém, quando temos valores elevados de colesterol ele se torna prejudicial. Portanto, tanto o excesso de colesterol LDL (Lipoproteína de Baixa Densidade - colesterol ruim), quanto à falta de colesterol HDL (Lipoproteína de Alta Densidade - colesterol bom), aumenta-se o risco das doenças cardiovasculares.

Fonte: BRASIL, 2010a.

Estudos epidemiológicos mostram que a junção de fatores de risco tem significativo aumento de possibilidade do aparecimento de DCV, isso acontece, pois, cada fator de risco reforça o outro aumentando assim, a morbimortalidade (BRANDÃO et al., 2004).

4.1.2 Epidemiologia

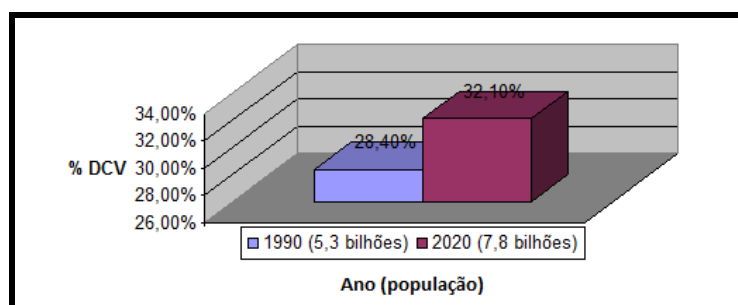
No século XIX as doenças infecciosas e a desnutrição eram as causas mais comuns de morte e estas foram gradualmente suplantadas pelas doenças crônicas,

como as DCVs e o câncer. Essa transição epidemiológica está intimamente relacionada com a transição econômica, social e demográfica da população mundial (VIANNA, 2010).

A transição epidemiológica caracteriza-se pela mudança do perfil de morbidade e de mortalidade de uma população, como diminuição progressiva das mortes por doenças infecto-contagiosas e elevação das mortes por doenças crônicas. Além disso, apresenta diversidades regionais quanto às características socioeconômicas e de acesso aos serviços de saúde (MS, 2006).

Em 1990, a população mundial era de 5,3 bilhões e as DCVs eram responsáveis por mais de 14,3 milhões de mortes ou 28,4% de todas as mortes no mundo. Estima-se que em 2020 a população mundial chegará a 7,8 bilhões e que as DCVs serão responsáveis por 25 milhões das mortes ou 32,1% de todas as mortes no mundo (VIANNA, 2010).

Figura 1 - Evolução da população mundial e das DCVs



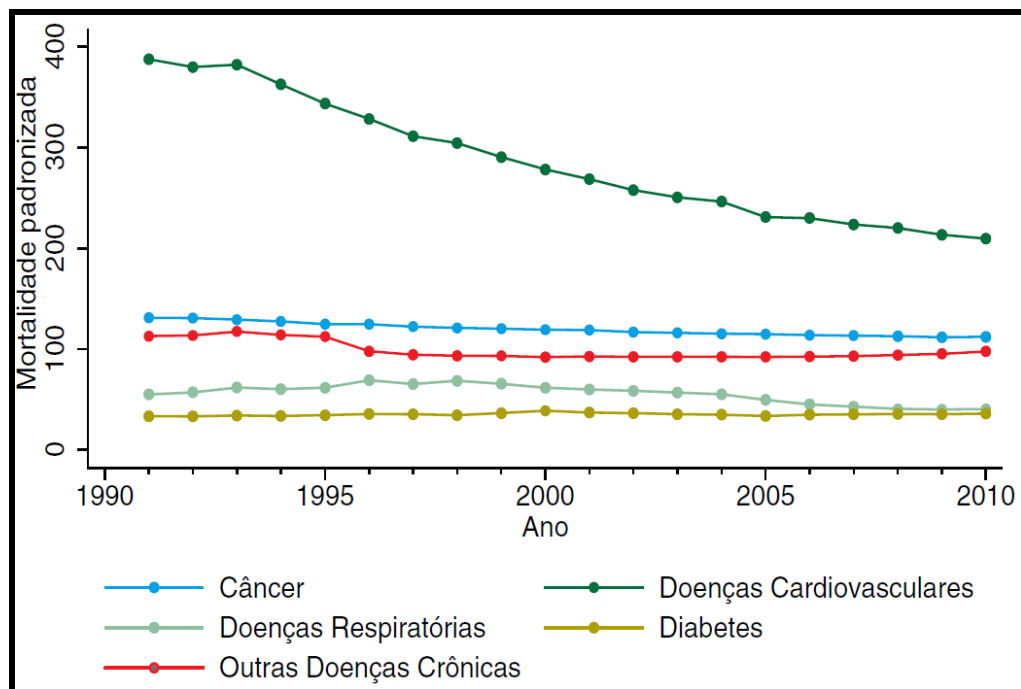
Fonte: adaptação de VIANNA, 2010.

Nos países desenvolvidos, a transição epidemiológica transcorreu em um período longo, enquanto nos países em desenvolvimento ocorre de maneira rápida, acarretando profundas necessidades de adaptação dos serviços de saúde às novas realidades (BRASIL, 2008).

Dados do Ministério da Saúde (2011), mostram que no Brasil, quedas importantes ocorreram para as DCVs (46%, de 388 óbitos por 100 mil habitantes para 210 por 100 mil) e para as doenças respiratórias crônicas (26%, de 55 por 100 mil para 40 por 100 mil) - ver Figura 2. O declínio nas taxas de doenças cardiovasculares foi constante a partir de 1994. Para as doenças respiratórias crônicas, o declínio iniciou em 1997, alcançando certa estabilidade em 2010. A taxa de mortalidade por câncer apresentou pequeno, mas constante declínio (declínio de

14%, de 131 por 100 mil para 112 por 100 mil). Houve um aumento de 8% na taxa de mortalidade por diabetes ao longo do período (de 33 por 100 mil para 36 por 100 mil), com um leve aumento a partir de 2006.

Figura 2 – Taxas de mortalidade (por 100 mil habitantes) pelas principais doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) – Brasil, para todas as idades, de 1991 a 2010



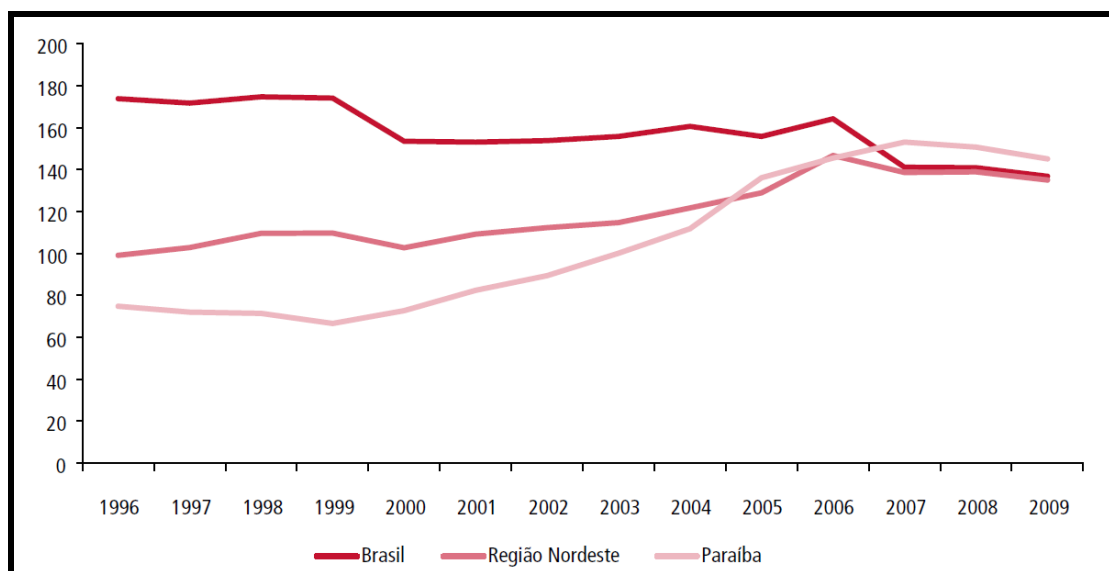
Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde

Entretanto, apesar do declínio anteriormente observado, as DCVs ainda são, atualmente, as causas mais comuns de morbidade e a principal causa de mortalidade em todo mundo. Anualmente a cardiopatia isquêmica, acidentes vasculares cerebrais, hipertensão arterial e outras cardiopatias são responsáveis por 15,9 milhões de óbitos (OPAS, 2003). No Brasil, no ano de 2012 as internações por DCVs ficaram em segundo lugar entre os homens, depois das doenças respiratórias e em terceiro entre as mulheres, depois das hospitalizações decorrentes das complicações do parto e da gravidez e das doenças respiratórias. Na avaliação do custo total de internações as DCVs assumem a principal posição em ambos os sexos, sendo responsáveis por cerca de 20% de todo o gasto do Sistema Único de Saúde (MS, 2011).

Apesar das DCVs apresentarem declínio na taxa de mortalidade nas últimas décadas, ainda são a principal causa de morte no Brasil. Na Paraíba, entretanto,

assim como na região Nordeste, houve tendência de aumento nas taxas de mortalidade doenças cardiovasculares, conforme podemos observar abaixo na Figura 3 (MS, 2011).

Figura 3 - Taxa de mortalidade padronizada por doenças cardiovasculares na Paraíba, na região Nordeste e no Brasil, 1996 a 2009



Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde

Observa-se que, apesar do declínio da mortalidade causado pelas DCVs em nível nacional, a região Nordeste e o estado da Paraíba, apresentam uma preocupante tendência à sua elevação, acompanhando a estimativa mundial. Nessa perspectiva, torna-se necessária garantir a promoção, proteção e recuperação da saúde, mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços, conforme preconiza a Constituição da República Federativa do Brasil de 1988.

4.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico é feito mediante o quadro clínico apresentado pelo paciente observando, suas queixas, histórico médico e fatores de risco associados. Assim, através de exames específicos o médico cardiologista fará o diagnóstico final do paciente (BRASIL, 2010a).

Deve-se ficar alerta, principalmente em idosos, ao apresentar alguns sintomas, tais como: dificuldade em respirar, podendo indicar uma doença coronária; angina de peito, caracterizada por uma sensação de peso durante um esforço físico; alterações do ritmo cardíaco; enfarte do miocárdio, existência de dor prolongada no peito, muitas vezes em repouso; insuficiência cardíaca acontece quando o coração, em repouso, não consegue bombear sangue suficiente para os órgãos do corpo causando, fadiga, falta de ar e pernas inchadas (BRASIL, 2010a).

4.1.4 Prevenção

A prevenção das DCVs deve ser iniciada na infância, pois assim, as crianças cresceriam sem prováveis fatores de risco. A principal finalidade é prevenir possíveis desenvolvimentos de hipertensão arterial, dislipidemias, obesidade, diabetes e tabagismo, com medidas de promoção da saúde (BRANDÃO et al., 2004).

No geral, as medidas adotadas para esta faixa etária concentram-se em melhores hábitos alimentares, na prática de atividades físicas e o não uso de fumo. Uma das tarefas mais importantes é a prevenção da obesidade através da atividade física e dieta, pois, evitam-se vários outros fatores de risco (BRANDÃO et al., 2004).

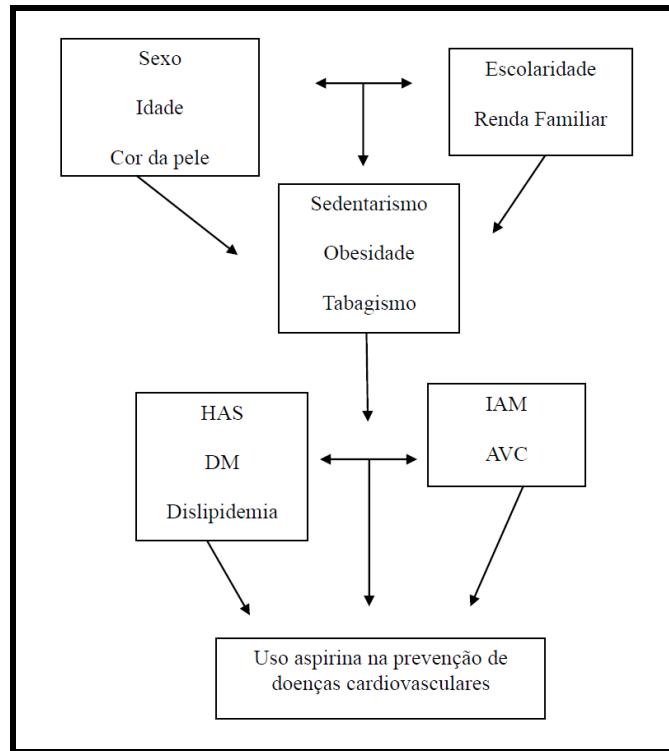
Nesse contexto, a prevenção das DCVs tem indiscutível importância para a saúde pública. A redução de risco nos pacientes com DCV já estabelecida é conhecida como prevenção secundária, enquanto a prevenção primária é realizada em pacientes com fatores de risco, mas sem doença manifesta (SPOSITO, 2007).

Quando ações não-farmacológicas são insuficientes para reduzir os riscos provenientes dos fatores acima mencionados, lança-se mão ao uso de fármacos que possam viabilizar a prevenção da ocorrência de eventos cardiovasculares indesejáveis. Nessa perspectiva, medicamentos, como o AAS, têm sido empregados com essa finalidade terapêutica.

Segundo o modelo teórico conceitual (Figura 4) de VIANNA (2010), as características demográficas (sexo, idade, cor da pele) e socioeconômicas (escolaridade e renda familiar) são consideradas os determinantes distais, que influenciam todas as outras exposições. Em um nível intermediário encontram-se as características físicas como obesidade e as associadas a comportamento e hábitos de vida, como sedentarismo e tabagismo. Em um nível mais proximal, estão os

outros fatores de risco cardiovascular como: a Hipertensão Arterial Sistêmica, a Diabetes Mellitus e a Dislipidemia que por si só já levam as DCVs (IAM, AVC) e a necessidade do uso de AAS.

Figura 4 - Modelo teórico conceitual para o uso do AAS na prevenção das DCVs



Fonte: VIANNA, 2010.

4.2 Ácido Acetilsalicílico

4.2.1 Histórico

No século V AC, Hipócrates, escreveu que o pó ácido do salgueiro (que contém salicilatos, mas é potencialmente tóxico) aliviava dores e diminuía a febre (VIANNA, 2010).

Em 1763, o reverendo Edmundo Stone, do Reino Unido, redescobriu as propriedades antipiréticas da casca do salgueiro e as descreveu cientificamente (VIANNA, 2010).

Foi sintetizado pela primeira vez no ano de 1829 (salicilina - Figura 5 item 1), pelo farmacêutico francês Henri Leroux e o químico italiano Raffaele Piria, com base na estrutura química da *Salix Alba*, substância natural extraída do salgueiro branco. Comercializado inicialmente (Ácido Salicílico - Figura 5 item 2) como medicamento eficaz para tratamento de febres reumáticas, artrites crônicas e gota, causava sérios transtornos estomacais e um desagradável gosto na boca. Foi aí então que Felix Hoffman, um químico da indústria farmacêutica Bayer em 1893, decidiu acetilar o ácido salicílico, produzindo assim o Ácido Acetilsalicílico (Figura 5 item 3), batizado como Aspirina (PINTO, s.d.).

Figura 5 - Fórmulas estruturais



Fonte: <http://www.s bq.org.br>. Acesso em 13/05/2013.

Patenteada pela Bayer em 1899, o AAS ou a aspirina ®, é o medicamento mais conhecido e consumido do mundo e em 2013 completou 114 anos da sua descoberta (VIANNA, 2010).

4.2.2 Farmacocinética

Após ser administrado por via oral, o AAS é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal. Durante e após a absorção, o AAS é convertido em ácido salicílico, seu principal metabólito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de AAS são atingidos após 10 a 20 minutos e os de ácido salicílico após 30 minutos a 2 horas. Tanto o AAS, como o ácido salicílico, se ligam amplamente às proteínas plasmáticas e são rapidamente distribuídos a todas as partes do organismo. O ácido salicílico é eliminado principalmente por metabolismo hepático. Os metabólitos formados incluem o ácido salicílico, o glicuronídeo salicílico, o glicuronídeo salicílico, o ácido salicílico, o ácido gentísico e o ácido gentísico. A cinética da eliminação do

ácido salicílico depende da dose, uma vez que o metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. Desse modo, a meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas após doses baixas, até cerca de 15 horas com doses altas. O ácido salicílico e seus metabólitos são excretados principalmente por via renal (ANVISA, 2011).

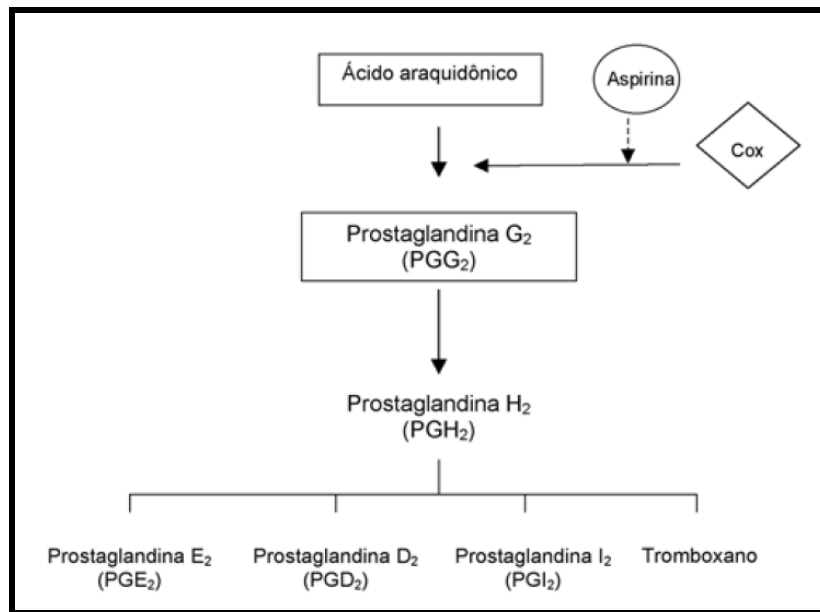
4.2.3 Farmacodinâmica

John Vane, em Londres em 1971, demonstrou pela primeira vez o mecanismo de ação do AAS e recebeu o prêmio Nobel por esta descoberta em 1982 (VIANNA, 2010).

O AAS é do grupo dos AINES (anti-inflamatórios não-esteroidais) e apresenta ação analgésica, antitérmica, anti-inflamatória e antiagregante plaquetária (MS, 2010).

Sua ação primária é a inativação da ciclo-oxigenase por acetilação irreversível da prostaglandina sintase, enzima que catalisa a primeira fase da biossíntese da prostaglandina a partir do ácido araquidônico. Com isso, há inibição da síntese de prostaglandinas, as quais estão especialmente associadas com o desenvolvimento da dor que acompanha a lesão ou a inflamação. Baixam, também, a febre por dilatação dos vasos sanguíneos periféricos, aumentando a dissipação do calor por transpiração (GOODMAN; GILMANN, 2006).

Sua atividade antiplaquetária, objeto de estudo deste trabalho, se deve a capacidade de inibir a ação da ciclo-oxigenase (COX), diminuindo a produção de tromboxano A₂, indutor de agregação plaquetária e vasoconstritor (Figura 6). A inibição da agregação plaquetária é irreversível e como as plaquetas não sintetizam novas proteínas, este efeito tem a duração de 7 a 10 dias (MS, 2010).

Figura 6 - Mecanismo de ação do AAS

Fonte: Camargo et al., 2007.

4.3 Usos do Ácido Acetilsalicílico nas Doenças Cardiovasculares

Estudos mostram que o AAS exerce benefícios, em baixas doses, na prevenção primária, e que os benefícios superam os riscos na prevenção secundária, reduzindo a morbimortalidade cardiovascular, podendo também ser empregado na prevenção secundária de acidente vascular encefálico e episódio isquêmico transitório (WANNMACHER, 2005).

Alguns estudos demonstraram que o uso de AAS, tanto na prevenção primária (pessoas com idade acima de 40 anos com pelo menos dois fatores de risco: HAS, diabetes mellitus e/ou dislipidemia), quanto na prevenção secundária (pacientes com história de AVC isquêmico, IAM e/ou com angina pectoris) pode levar a uma importante redução de eventos cardiovasculares, que pode ser de até 40% (VIANNA; GONZÁLEZ; MATIJASEVICH, 2012).

Durante um estudo realizado nos Estados Unidos, observou-se o aumento do volume de consultas ambulatoriais de pacientes classificados como sendo de alto risco para futuros eventos cardiovasculares, e também aqueles consideradas como situação de risco intermediário. O número de visitas de pacientes de alto risco aumentou em 33%, de 44,2 milhões em 1993-1994 para 58,8 milhões em 2001-2002. O número de visitas de pacientes de risco intermediário em que

um diagnóstico de Diabetes Mellitus foi observado mais do que duplicou, de 40,5 para 83,3 milhões, e para aqueles com múltiplos fatores de risco, o aumento foi de 57%, de 70,2 para 110,4 milhões. O número de visitas de pacientes de baixo risco aumentou 23%, passando de 975,4 milhões para 1,20 bilhões. Ao longo do tempo, esse estudo mostrou substancialmente a utilização da aspirina na categoria de risco mais elevado e intermediário, com uma melhoria nos quadros vista a partir de 1999-2000. A probabilidade de uso de aspirina pelos pacientes em 1993-1994 foi de 21,7% para a categoria de alto risco, de 3,5% para os pacientes diabéticos e de 3,6% para a categoria de risco intermediário. As probabilidades para as três categorias de risco oscilaram, mas permaneceu essencialmente inalterada de 1999-2000. Aumentos significativos foram notados em 2001-2002 e persistiu em 2003. A probabilidade de uso de aspirina em 2003 foi de 32,8% para a categoria de alto risco, 11,7% para o diabético, e de 16,3% para a categoria de risco intermediário. O uso da aspirina permaneceu entre 1% e 3% nas visitas de pacientes de baixo risco (STAFFORD; MA; MONTI, 2005).

Este mesmo estudo documentou o aumento do uso de aspirina por pacientes portadores de DCV e classificados como categoria de risco nas visitas ambulatoriais. Algumas melhorias foram notadas ao longo desse estudo da utilização de aspirina para prevenção tanto secundária, como primária das DCVs. No entanto, a magnitude dessas melhorias é relativamente mínima para preencher o espaço que há entre a prática clínica e as recomendações baseadas em evidências. O uso de aspirina em pacientes de prevenção primária, incluindo aqueles com diabetes, parece ser o ideal, mas ainda gera incertezas. Esse estudo também mostrou que, apesar da aspirina ter uma relação custo-eficácia mais favorável, as estatinas têm sido priorizados frente da aspirina como tratamento para reduzir o risco de DCV. Enquanto ampla evidência atesta a subutilização de aspirina na redução dos riscos de doenças cardiovasculares, o uso de aspirina em regime ambulatorial dos EUA revela que as melhorias têm sido, na melhor das hipóteses, modesta. Em 2003, o uso da aspirina foi relatado em apenas um terço das visitas ambulatoriais de pacientes com DCVs, o que aponta para uma desvalorização da aspirina como uma terapia de prevenção eficaz e de baixo custo. O uso foi de 12% entre os diabéticos e de 16% entre as visitas de pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovasculares. O aumento no uso de aspirina pode refletir a maior conscientização dos benefícios da aspirina na redução da morbidade e mortalidade

cardiovascular, mediada através da divulgação intensificada de diretrizes norte-americanas e os resultados de ensaios clínicos (STAFFORD; MA; MONTI, 2005).

Uma análise conjunta de cinco ensaios clínicos realizados com mais de 50.000 pacientes a respeito da prevenção primária de doença coronariana, mostrou que os benefícios do AAS estavam diretamente relacionados ao perfil de risco cardiovascular dos indivíduos. Indivíduos com risco aumentado de eventos coronarianos (acima de 3%) podem ter benefício clínico relevante com AAS em doses baixas. Já nos casos que o risco de evento cardiovascular anual for inferior a 1%, o benefício torna-se menor que o dano. Em pacientes de baixo risco, o AAS em doses baixas, influencia pouco ou nada nas mortalidades de todas as causas (WANNMACHER, 2005).

Outra meta-análise que selecionou nove segmentos comparou de forma randomizada o uso de AAS versus o uso de placebo ou controle em pacientes sem DCV clínica. Foram acompanhados um total de 710.053 pacientes por até 6,9 anos, desses, 359.709 eram do grupo que usou AAS e 350.344 placebo/controle. O uso de AAS foi associado com redução dos eventos cardiovasculares. Houve uma redução significativa de IAM, AVC e mortalidade por todas as causas. O uso de AAS, entretanto, também foi associado com maior incidência de AVC hemorrágico e risco de sangramento. O benefício do uso da medicação quanto ao risco de sangramento mostraram-se independente ao risco de eventos cardiovasculares, terapêutica de base, idade, sexo e dose do AAS. A decisão do uso do AAS para prevenção primária de IAM ou AVC ainda permanece complexa e controversa, entre o grupo de pacientes sem DCV clínica. Deve-se sempre individualizar cada decisão e considerar a relação entre risco e benefício para cada paciente a ser tratado (BERGER et al., 2011).

4.3.1 Prevenção primária

Ao longo dos últimos anos, as publicações relativas unicamente ao papel do AAS na prevenção primária das doenças cardiovasculares foram escassas. Dois dos estudos clínicos aleatorizados, o PHS (Physician's Health Study) e o WHS (Women's Health Study), analisaram os efeitos de uma baixa dose de AAS na prevenção primária de doenças cardiovasculares, em homens e mulheres, respectivamente. Os

resultados destes estudos, para a população de diabéticos, foram determinados através da análise deste subgrupo na população da amostra total. O PHS revelou, após 5 anos de seguimento, uma redução significativa de 61% do risco de Enfarto do Miocárdio entre os diabéticos utilizadores de AAS. O WHS mostrou, após 10 anos, reduções significativas do AVC em 54% e do AVC isquêmico em 58% das pacientes diabéticas tratadas com AAS. Por outro lado, as diferenças relativamente ao Enfarto do Miocárdio e aos eventos Cardiovasculares não foram significativas entre os grupos de diabéticos (MACHADO, 2008).

4.3.2 Prevenção secundária

Conhecido por sua eficácia na redução do risco de doenças cardiovasculares, o uso do ASS tem sido recomendado regularmente, tanto na prevenção de coágulos já formados, quanto na possibilidade da formação de outros coágulos (STAFFORD; MA; MONTI, 2005).

O AAS tem sido considerado, por muitos anos, como antiagregante plaquetário padrão da prevenção secundária de doenças vasculares, pois, sua eficácia independe de sexo, idade ou da presença de doenças associadas como, diabetes ou hipertensão. Com o passar do tempo, outros antiagregantes começaram a ser escolhidos como substituto do AAS ou adjuntos em determinados casos clínicos, porém, ainda assim, estudos demonstram que o AAS é o mais eficaz na redução de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular, assim como, angina recorrente, progressão para angina grave, enfarte do miocárdio recorrente e AVC, podendo também ser utilizado associado a outros antiagregantes com a finalidade de melhorar sua ação farmacológica e diminuir seus efeitos adversos (BRASIL, 2010b).

Em prevenção secundária (após infarto do miocárdio e angina instável), em baixas doses (50-325 mg/dia), uma revisão de seis estudos mostrou um menor índice de mortalidade, eventos vasculares combinados e infartos de miocárdio. No entanto, houve mais sangramento gastrointestinal, sem causar nenhuma morte. Os benefícios superaram os riscos. Avaliou-se que a cada mil pacientes em prevenção secundária comparados com os que não fizeram profilaxia, haveria menos 55 eventos vasculares (incluindo 27 infartos e 11 AVEs) e menos 15 mortes. Nesses

mesmos pacientes, ocorreriam mais oito episódios de sangramento, metade dos quais poderiam ser graves (WANNMACHER, 2005).

4.3.3 Prevenção primária e secundária no Brasil

No nosso país praticamente não existem dados sobre a prevalência do uso de AAS na prevenção primária e secundária das DCVs.

Em 2005 foi realizado um estudo no ambulatório de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC), em Porto Alegre, RS, que avaliou a adequação do uso de AAS na prevenção de doenças cardiovasculares e demonstrou que cerca de 30% dos pacientes com indicação não estavam usando AAS (VIEIRA et al., 2005).

Um estudo realizado em São Paulo no ano 2009 avaliou os fatores de risco cardiovascular e uso de AAS em pacientes com doença arterial periférica evidenciando que apenas 34% dos pacientes estavam usando AAS e que a mortalidade em dois anos estava associada a idade e ao não uso desta medicação (ZANATI et al., 2009).

Um estudo de base populacional, em indivíduos com idade maior ou igual a 20 anos, realizado em 2010 na cidade de Pelotas, RS, objetivando estimar a prevalência de uso de AAS na prevenção das DCVs concluiu que a prevalência de uso de AAS na prevenção primária foi de 24,8% e 34,3% na prevenção secundária. Na prevenção primária, o uso de AAS foi maior nos indivíduos de cor não-branca, maior faixa etária e com pior auto-percepção de saúde. Para a prevenção secundária, a maior prevalência de uso de AAS foi nos indivíduos com maior faixa etária, maior classe social e ex-fumantes (VIANNA et al., 2010).

4.3.4 Indicações clínicas e doses

Como agente de primeira escolha na prevenção de doenças cardiovasculares isquêmicas e acidente vascular cerebral, principalmente em prevenções secundárias, utiliza-se doses de 50 mg a 325 mg/dia, isto por possuir alto índice de

segurança, ampla disponibilidade, além de custo acessível e bem menor que outros antiagregantes plaquetários (BRASIL, 2010b).

Em doses maiores que 325 mg/dia, o AAS muitas vezes apresenta um efeito contraditório, porque ele também inibe a síntese da prostaciclina nas células endoteliais e plaquetárias, substância que favorece a formação de trombos. Olhando do ponto de vista de pacientes diabéticos, ele se mostra importante porque os níveis de prostaciclina são reduzidos. Alguns estudos mostram que as doses mais utilizadas variam de 75 a 500mg/dia, porém as doses compreendidas entre 75 a 100 mg/dia tem sido mais efetivas que em altas doses, pois causa menor toxicidade gastrointestinal (LIMA; GÓIS; NÓBREGA, 2005).

Uma metanálise com quatro estudos realizada com mais de 48.000 pacientes, tendo entre 3 e 7 anos de seguimento, mostrou que doses entre 75 a 500 mg/dia de AAS reduziram os eventos cardiovasculares em 15% e infartos do miocárdio em 30%, mas não reduziram significativamente morte total e aumentaram complicações hemorrágicas em 69%. Os dois primeiros ensaios clínicos avaliaram efeitos de AAS em prevenção primária de cardiopatia isquêmica. Tiveram resultados discordantes quanto à eficácia e a tendência a maior incidência de AVEs hemorrágicos nos pacientes acompanhados. A maioria dos indivíduos estudados era do sexo masculino, ficando assim a ser definido o benefício do AAS na prevenção primária em mulheres (WANNMACHER, 2005).

O estudo randomizado ISIS-2 (*Second Internacional Study of Infart Survival*), utilizou a dose de 162,5 mg de aspirina e doses de placebo, tendo a terapia iniciada até 24 horas do início dos sintomas do IAM suspeito e continuada diariamente por 5 semanas. O uso da aspirina diminuiu significativamente a incidência de mortalidade vascular em 23%, reinfarto não fatal em 43% e AVE não fatal em 46%, com redução da probabilidade de ocorrência de outros eventos de 30%. Não houve aumento na incidência de AVE hemorrágico ou sangramento gastrointestinal. Os pacientes que receberam placebo não tiveram resultados relativamente significativos (ISIS-2, 1988).

Em um ensaio clínico que envolveu aproximadamente 4.500 indivíduos com pelo menos um fator de risco para doença aterosclerótica, o AAS, utilizado na dose de 100 mg/dia, reduziu significativamente eventos cardiovasculares totais (os riscos caíram de 8,2% para 6,3%), porém a redução de AVEs foi de menor magnitude e

sem significância estatística (de 1,1% para 0,6%). Assim, seu uso profilático não se justifica em prevenção primária de AVEs (WANNMACHER, 2005).

O AAS é mais eficaz no período de maior risco de eventos vasculares graves como, por exemplo, nas semanas posteriores à ocorrência de um infarto do miocárdio. As evidências dos ensaios clínicos mostra que todas as doses que inibem completamente a função plaquetária são eficazes na prevenção de coágulos. A organização “*Antiplatelet Trialists Collaboration*” (ATC) publicou uma metanálise de 145 ensaios clínicos randomizados no tratamento antiplaquetário, desses, quarenta e seis ensaios foram realizados com o uso isolado do AAS. Foram utilizados três regimes de dose:

- < 160 mg (principalmente 75 a 150 mg) (7 ensaios).
- 160 a 325 mg (12 ensaios).
- 500 a 1500 mg/dia (30 ensaios).

Os resultados para as reduções de risco para infarto do miocárdio, AVC ou morte vascular para estes três regimes foram de 26%, 28% e 21%, respectivamente, não apresentando diferenças que fossem significativas. Em outros três ensaios clínicos foram comparadas doses elevadas de AAS (500 a 1500 mg/dia) com doses mais baixas (75 a 325 mg/dia). Não houve diferenças significativas em eficácia entre estes regimes. Estes três ensaios forneceram evidência substancial de que as doses diárias de 75 mg/dia são efetivas (HOEFLER, 2004).

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado randomizado do tratamento com aspirina 324 mg/dia acompanhou por 12 semanas 1266 homens com angina instável, 625 deles receberam aspirina e 641 receberam placebo. Observou-se que a incidência de morte ou enfarte do miocárdio agudo, foi de 51% mais baixa no grupo da aspirina do que no grupo do placebo. A redução da mortalidade no grupo da aspirina também foi de 51% embora não tenha sido estatisticamente significativa. Não foram observadas diferenças nos sintomas gastrintestinais ou evidência de perda de sangue entre os grupos de tratamento e de controle. Sendo assim, o estudo mostrou que a aspirina tem um efeito protetor contra o infarto agudo do miocárdio em homens com angina instável, e sugerem um efeito parecido sobre a mortalidade (LEWIS et al., 1983).

Portanto, até o momento as evidências têm se mostrado a favor da individualização do tratamento de acordo com a indicação terapêutica. Na Tabela 2

é possível ver a faixa posológica adotada para as diversas indicações clínicas do AAS (ARAÚJO, MENEZES, 2012).

Tabela 2 - Doses do AAS em diversas indicações clínicas

Indicações	Doses
No tratamento do AVC isquêmico agudo	150-325 mg
Fibrilação atrial (em pacientes que não possuem indicação do uso de Varfarina e com baixo risco de evento isquêmico)	75-325 mg
Doença arterial coronariana	81-325 mg
Profilaxia e tratamento de doença tromboembólica	100-200 mg ou 75-325 mg
Prevenção de formação de trombos pós cirurgia cardíaca	150-300 mg
Prevenção secundária de evento encefálico transitório	150-300 mg
Prevenção primária de cardiopatia isquêmica	50-100 mg ou 75-162mg
Prevenção secundária de infarto agudo do miocárdio	50-325 mg (dose usual de 81mg) ou 75-300 mg
Adjuvante da angina estável e instável	Dose inicial de 150-300 mg, seguido de 75-150 mg
Infarto agudo do miocárdio associado com trombolíticos	200 mg em dose inicial seguido de 100 mg
Após angioplastia com inserção de stent coronariano	300 mg duas horas antes e 150-300 mg de manutenção após o procedimento
Prótese biológica de válvula aórtica ou mitral	50-100 mg – dose usual de 81 mg
Prolapso ou calcificação da válvula mitral	50-100 mg – dose usual de 81 mg

Fonte: ARAÚJO, MENEZES, 2012.

Observa-se que a dose do AAS como antiagregante plaquetário ainda não é consensual e varia extensamente de acordo com a indicação clínica (ARAÚJO,

MENEZES, 2012). Dessa forma, a posologia adotada deve considerar a indicação clínica de forma individualizada.

Conclusão

5 CONCLUSÃO

É notório e inquestionável os benefícios que o AAS, utilizado na terapia farmacológica com finalidade preventiva, pode trazer para os que sofrem com as DCVs.

Em prevenção primária de eventos cardiovasculares, o AAS em baixas doses exerce benefício, mas o risco de sangramento não é negligenciável, sendo contrabalançado somente quando o risco anual do evento cardiovascular estiver acima de 1%.

Em prevenção secundária de eventos cardiovasculares, AAS reduz morbimortalidade cardiovascular, sendo que os benefícios superam os riscos. Em prevenção secundária de episódio isquêmico transitório ou acidente vascular encefálico, AAS pode ser prescrito para pacientes recuperados.

Percebe-se que há divergências quanto à dose do AAS e sua indicação clínica, sendo necessário considerar a relação entre o risco-benefício de sua prescrição, pois efeitos adversos existem mesmo com baixas doses, apesar da sua incidência ser baixa em comparação com a dos eventos vasculares sem proteção. Além disso, deve-se considerar também que outros antiplaquetários não são expressivamente diferentes de AAS e têm custo muito mais alto.

Ressalta-se que a indicação do uso do AAS deve ser baseada em avaliação individual, pesando benefícios e riscos de reações adversas. Além disso, ainda são necessários mais estudos para avaliação dos benefícios e riscos do uso de AAS, sobretudo para elucidar mais claramente a relação entre dose e indicações clínicas.

Nesse contexto, ressalta-se a importância da inserção e da ação dos profissionais da saúde, tais como a classe médica e farmacêutica, objetivando promover o uso racional dos medicamentos.

Referências

REFERÊNCIAS

ARAUJO, Leila Fernandes; SOEIRO, Alexandre de Matos; FERNANDES, Juliano de Lara and SERRANO JUNIOR, Carlos Vicente. **Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2.** *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2005, vol.85, n.3, pp. 222-229. ISSN 0066-782X.

ARAUJO, Bruno Gedeon; MENEZES, Alessandra Campos. **Dose do AAS como Anti-agregante Plaquetário.** In Farmacologia clínica / Textos informativos, Brasília, 2012. Disponível em: <<http://fs.unb.br/boletimfarmacologicohub/livrofinal1.pdf>> Acesso em: 30/05/2013.

BATLOUNI, Michel. **Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais.** *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2010, vol.94, n.4, pp. 556-563. ISSN 0066-782X.

BRANDÃO, A. A. et al. **Prevenção da doença cardiovascular: a aterosclerose se inicia na infância?** Revista da SOCERJ - Jan/Fev/Mar 2004, Vol 17 No 1. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/200401/a2004v17n01_art05.pdf>. Acesso em: 02/06/2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Mortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação em 2010 e tendências de 1991 a 2010.** Cap 4, Parte I, 2011. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Fev/21/saudebrasil2011_parte1_cap4.pdf> Acesso em: 28/07/2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema nacional de vigilância em saúde: relatório de situação : Paraíba.** 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_nacional_vigilancia_saude_pb_5ed.pdf> Acesso em: 20/07/2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hospital do Coração. Sociedade Brasileira de Cardiologia.** 2010a. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/sobre/saude/saude-do-homem/doencas-cardiovasculares>> e <<http://www.min-saude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/doencas/doencas+do+aparelho+circulatorio/doencascardiovasculares.htm>>. Acesso em: 05/06/2013.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2010.** 2ª ed. Brasília; 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes e recomendações para o cuidado integral de doenças crônicas não-transmissíveis: promoção da saúde, vigilância, prevenção e assistência / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância à Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

CAMARGO, Eduardo G. et al. **Aspirina em baixa dosagem em pacientes com diabetes melito: riscos e benefícios em relação às complicações macro e microvasculares.** *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2007, vol.51, n.3, pp. 457-465. ISSN 0004-2730.

CARVALHO, J. J. M. **Aspectos preventivos em cardiologia.** *Arquivo Brasileiro de Cardiologia.* 50/1: 59-67—Janeiro 1988. Disponível em: <<http://www.arquivosonline.com.br/pesquisartigos/Pdfs/1988/V50N1/50010013.pdf>> Acesso em: 08/05/2013.

FLATO, Uri Adrian Prync; BUHATEM, Thais; MERLUZZI, Thalita and BIANCO, Antonio Carlos Mugayar. **Novos anticoagulantes em cuidados intensivos.** *Rev. bras. ter. intensiva* [online]. 2011, vol.23, n.1, pp. 68-77. ISSN 0103-507X.

GABRIEL, Sthefano Atique et al. **Resistência à aspirina e aterotrombose.** *Rev Bras Cir Cardiovasc* [online]. 2007, vol.22, n.1, pp. 96-103. ISSN 0102-7638.

GABRIEL, Sthefano Atique et al. **Avaliação da agregação plaquetária e dosagem do fibrinogênio em pacientes com doenças cardiovasculares e sua correlação com o uso de aspirina e fatores de risco coronariano.** *Rev Bras Cir Cardiovasc*[online]. 2006, vol.21, n.3, pp. 289-294. ISSN 0102-7638.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 11^a ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.

KUMMER, Carmen Luize e COELHO, Tereza Cristina R. B.. **Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais.** *Rev. Bras. Anesthesiol.* [online]. 2002, vol.52, n.4, pp. 498-512. ISSN 0034-7094.

LAVITOLA, Paulo de Lara et al. **Varfarina ou Aspirina na prevenção de fenômenos embólicos na valvopatia mitral com fibrilação atrial.** *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2010, vol.95, n.6, pp. 749-755. Epub 22-Out-2010. ISSN 0066-782X.

LIMA, Josivan Gomes de; GOIS, Lucina Teixeira de and NOBREGA, Lúcia Helena Coelho. **Diabetes mellitus: uso de ácido acetilsalicílico (AAS).** *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2005, vol.51, n.4, pp. 188-189. ISSN 0104-4230.

MANICA, André et al. **Prevalência de alta reatividade plaquetária em pacientes tratados com aspirina encaminhados para angiografia coronária.** *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2013, vol.100, n.1, pp. 29-36. Epub Jan 08, 2013. ISSN 0066-782X.

Ministério da Saúde - **DATASUS.** Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>> Acesso em: 14/06/2013.

OLIVEIRA, Dinaldo Cavalcanti de; SILVA, Rogerio Ferreira; SILVA, Diego Jantsk and LIMA, Valter Correia de. **Resistência à aspirina: realidade ou ficção?.** *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2010, vol.95, n.3, pp. e91-e94. ISSN 0066-782X.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). **Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS); 2003.

ORNELAS, Tatiana Corrêa. **Ácido acetil-salicílico em baixa dose: indicação para prevenção primária de doença cardiovascular em idosos e anemia associada**. Trabalho de Conclusão de Curso da Especialização em Atenção Básica de Saúde da Família, UFMG, 2011.

PINTO, A. C. **Alguns aspectos da história da aspirina**. Instituto de Química, Universidade federal do Rio de Janeiro, Centro de Tecnologia, Bloco A, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, 21945 – 970, Brasil. [s.d.]. Disponível em: <http://www.s bq.org.br/filiais/adm/Upload/subconteudo/pdf/Historias_Interessantes_de_Produtos_Naturais05.pdf>. Acesso em: 22/05/2013.

Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M & Moore, P.K - **Farmacologia** - 6ª edição - 2007- Editora Guanabara Koogan S.A.

RIBEIRO, Amanda Gomes; COTTA, Rosângela Minardi Mitre and RIBEIRO, Sônia Machado Rocha. **A promoção da saúde e a prevenção integrada dos fatores de risco para doenças cardiovasculares**. *Ciênc. saúde coletiva* [online]. 2012, vol.17, n.1, pp. 7-17. ISSN 1413-8123.

Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, vol 88, supl I, Abril 2007; 1-18.

VIANNA, Carolina Avila; GONZALEZ, David Alejandro and MATIJASEVICH, Alicia. **Utilização de ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de doenças cardiovasculares: um estudo de base populacional**. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2012, vol.28, n.6, pp. 1122-1132. ISSN 0102-311X.

VIANNA, Carolina Avila. **Prevalência do uso do ácido acetilsalicílico (AAS) como prevenção de doenças cardiovasculares na cidade de Pelotas, RS**. Dissertação de Mestrado em Epidemiologia, UFPel, 2010.

VIEIRA SBB, Filho VHJ, Costa MAPD, Tavares MRG. **Avaliação do uso do AAS como prevenção de eventos coronarianos em pacientes inscritos no programa de hipertensão na unidade de saúde Nossa Senhora Aparecida do GHC**. *Mom. & Perspec. Saúde* (Porto Alegre) 2005;18(2):9-15.

ZANATI SG, Mouraria GG, Matsubara LS, Giannini M, Matsubara BB. **Profile of cardiovascular risk factors and mortality in patients with symptomatic peripheral arterial disease**. *Clinics* (Sao Paulo). 2009;64(4):323-6.

Wannmacher, Lenita. **Antiplaquetários: ainda ácido acetilsalicílico?** Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília.V.2. Nº 3.p.1-6.Fev, 2005.

M838u Moreira, Alan Leite.

Uso do ácido acetilsalicílico na prevenção de doenças cardiovasculares / Alan Leite Moreira. - - João Pessoa: [s.n.], 2013.

43 f. :il. - -

Orientadora: Maria Ladjane Sodré de Melo.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Aspirina. 2. Doenças cardiovasculares. 3. Prevenção e controle.

BS/CCS/UFPB

CDU: 547.587.1(043.2)